



TITLE:

血小板からのSerotonin遊離機序に関する薬理学的研究(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

野村, 靖幸

CITATION:

野村, 靖幸. 血小板からのSerotonin遊離機序に関する薬理学的研究. 京都大学, 1971, 薬学博士

ISSUE DATE:

1971-01-23

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/213564>

RIGHT:

氏 名	野 村 靖 幸 の むら やす ゆき
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 75 号
学位授与の日付	昭 和 46 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学位論文題目	血小板からの Serotonin 遊離機序に関する薬理学的研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 高 木 博 司 教 授 山 科 郁 男 教 授 宇 野 豊 三

論 文 内 容 の 要 旨

グラム陰性細菌の菌体成分であるリポ多糖（以下LPS）が強力な発熱作用を有することは従来から知られているが、車、高木らはLPSの発熱作用は、LPS が脳幹に貯蔵されている Serotonin（以下5 HT）を遊離させ、遊離された5 HTが体温調節機構に影響を与えることによることを示唆した。さらに、彼らは血小板を5 HT含有のニューロンのモデルとして用い、LPSによる5 HT遊離作用機序について主として電子顕微鏡による形態学的研究を行ない血小板中の5 HT貯蔵顆粒の数の減少をきたすことを指摘している。

LPSの血小板からの5 HT遊離作用に関しては、高木らの報告以外に島本ら、Des Prezら、Davis らの報告もあるが、そのいずれも遊離作用の詳細な作用機序まで明らかにしていない。

そこで著者は、LPSのウサギ血小板からの5 HT 遊離作用の本質的作用機序を解明することを意図して本研究を行ない以下に述べるような新知見を得た。

1. LPSの5 HT遊離作用発現には、Caイオンとともに血漿中に存在する未知因子の存在を必要とすることを認めた。さらに、LPS の 5 HT 遊離作用は Heparin, DFP, Tosyl-arginine methylester（以下TAMe）で抑制されることを認めた。

2. 血漿中に、5 HT遊離活性を有する因子が存在することを確認するとともに本因子はゲルロカ的に分子量約11万のタンパクであること、さらに本因子の5 HT 遊離活性は Heparin により抑制されるが、LPSは Heparin の抑制作用に拮抗して5 HT遊離作用を再現させることを明らかにした。

3. 血漿5 HT遊離因子を、クエン酸ナトリウム処理ウサギ血漿よりBa吸着、硫酸塩析、Sephadex G-150ゲルロカ、DEAE-セルロースクロマトグラフィを組み合わせるにより、原血漿の約300倍（収率25.9%）まで精製し本因子が、酸性タンパクであることを明らかにした。さらに、本因子の TAMe 水解活性は、Caイオンの存在下で増強されることを認めた。また本因子のclotting活性はCaイオンの存在下でのみ発現すること、この活性は Heparin により抑制され、LPSは Heparin の抑制作用に拮抗しないことを明らかにした。これらの実験結果より、精製本因子は Prothrombin 様タンパクであると推定した。

4. 本因子の 5 HT遊離作用は a)作用発現の時間経過は速かった。b)用量-作用曲線を調べるとある用量で作用の飛躍的増大が認められた。c)作用発現にCaイオンの存在を必要とした。d)本因子作用後の血小板の形態を、電子顕微鏡により観察したところ dense body 顆粒 (5 HT貯蔵顆粒), α -顆粒の一部消失が認められた。これらの実験成績より本因子の 5 HT 遊離作用機序は、本因子がCaイオンの存在下で活性化されて血小板膜に結合し血小板膜の構造を変化させ、その結果血小板内に流入したCaイオンが 5 HT貯蔵顆粒に作用して 5 HTを遊離させると推定した。

5. 細胞電気泳動法により、ウサギ血小板の表面の電気化学的性質について基礎的検討を加えたところその表面は生理的pHで陰性に荷電しており、それは、Sialic acid のカルボキシル基とおそらくリン脂質のリン酸基の関与によるものが大きいと推定した。

6. 諸種 5 HT遊離薬物を処理し、血小板の電気泳動度を調べたところ、Reserpine, Imipramine, Tyramine は電気泳動度に影響を与えず、Chlorpromazine, LPS, 血漿 5 HT遊離因子, thrombin は、有意に泳動度を低下させることを認めた。これらの実験成績と、電子顕微鏡による形態学的所見をあわせて考えると、Chlorpromazine, LPS, 血漿 5 HT 遊離因子および thrombin の 5 HT遊離作用には、これら薬物の血小板膜表面との相互作用が関与していることが推定された。

以上、述べたように、著者は、LPSの血小板からの5HT 遊離作用発現に関与する血漿タンパク因子を見出しその化学的本体をある程度明らかにするとともに、この血漿タンパク因子およびLPSの血小板からの 5 HT遊離作用機序を明らかにし、さらに血小板表面が薬物の作用点のひとつとして重要であることを示唆する新しい知見を得た。

論文審査の結果の要旨

本論文はリポ多糖によるウサギ血小板からの Serotonin 遊離作用機序について基礎的検討を加えたものである。

著者はリポ多糖の Serotonin 遊離作用発現にはCaイオンとともに血漿中に存在するタンパク性未知因子の存在を必要とすることを認め、本因子の精製も行ない、その性質を明らかにした。すなわち、本因子を約300倍まで精製し、それが Prothrombin 様の酸性タンパクであること、本因子はCaイオンの存在下で活性化されて thrombin 様タンパクとなり Serotonin 遊離作用を発現すること、本因子の活性は Heparin により抑制され、リポ多糖はHeparin の本因子抑制効果に拮抗することにより Serotonin遊離を発現することを明らかにした。また本因子の作用機序は活性型本因子が、血小板膜に作用し、膜のCaイオンに対する透過性を亢進させその結果血小板内に流入したCaイオンが、Serotonin 貯蔵顆粒に作用して Serotonin を遊離させると推定した。

さらに著者は細胞電気泳動法を用いてウサギ血小板表面の電気化学的性質およびそれと諸種薬物との相互作用について研究し、前記の血漿因子 (活性型), thrombin および Chlorpromazine などは血小板表面と相互作用をもつことがこれら薬物の Serotonin 遊離作用発現に重要な役割をもつことを指摘した。

本論文はリポ多糖の血小板 Serotonin 遊離機序について薬理学的に重要な新知見を加えたものであり、薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。